

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

Année 1971

N° 50

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Bernard COLLANGETTES

né le 23 septembre 1936 à Paris-XVI^e
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Soutenue publiquement le 14 mai 1971

LES MUCO-POLYSACCHARIDES ACIDES DE LA PAROI ARTÉRIELLE

Considérations sur le vieillissement artériel, l'athérogénèse
et l'artériopathie diabétique

Président : Professeur H. BOUR

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

= = = = =

BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

ANNEE 1971

N° _____

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

= = = = =

(Diplôme d'Etat)

par

Bernard C O L L A N G E T T E S

=====

né le 23 septembre 1936 à Paris XVIe.

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Soutenue publiquement le 14 mai 1971.

LES MUCO-POLYSACCHARIDES ACIDES

=====

DE LA PAROI ARTERIELLE

=====

Considérations sur le vieillissement artériel,
l'athérogénèse et l'artériopathie diabétique.

Président : Professeur H. BOUR.

100 - 1000 - 1000 - 1000

1000 - 1000 - 1000

1000 - 1000

1000 - 1000 - 1000

1000 - 1000 - 1000

1000 - 1000 - 1000

1000 - 1000 - 1000

1000 - 1000 - 1000

1000 - 1000 - 1000 - 1000 - 1000 - 1000



A mes parents, à ma famille,
à tous mes amis.

A Monsieur le Professeur H. BOUR,
Professeur de Clinique Médicale de
l'Hôtel Dieu, qui a bien voulu nous donner
le sujet de cette Thèse, nous aider de ses conseils
bienveillants et judicieux et qu'il nous fait l'honneur
de présider.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre reconnaissance
et de notre profond respect.

A mes Maîtres,

Messieurs les Professeurs H. BOUR, Président de notre thèse (Mrs P. Pasquier et M. Tutin), F. COSTE (Mr J. Cayla), M. DAVID (Mrs les Professeurs B. Pertuiset, J.F. Hirsch, Mrs R. Messimy, M. Sachs), R. DEGOS (Mr O. Delzant), M. LAMY (Mlle M.L. Jammet et Mme E. Raverdy), J. LENE GRE (Mrs les Professeurs B. Coblence, J. Himbert, P. Maurice, Mrs A. Gerbaux, L. Scebat), P. MILLIEZ (Mr le Professeur Lagrue).

Messieurs les Docteurs R. LEIBOVICI (Mr le Pr. C. Couinaud, Mrs R. Sultan, C. Mathis), J. FOUQUET (Mlle V. Heimann), P. BLANCHON (Mr M. Libeskind), J. MORIN (Mr J. Delamare),

Chez lesquels j'ai été Externe.

Messieurs les Docteurs P. GALMICHE, Hôpital de Neuilly (Mr A. Castel), Ph.-F. BERNARD, Médecin-Directeur du Centre Médico-Diététique de Forcilles (Mrs C. Baschet, F. Le Hénand).

Chez lesquels j'ai été Interne.

Monsieur le Professeur L.C. BRUMPT dont j'ai été l'élève au C. E. S. de Parasitologie Médicale et Technique (Mlle le Professeur Ho-Thi-Sang, Mrs Dao Yan-Ty, J.C. Petithory.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556024_0033

INTRODUCTION

Lésion très fréquente et banale, apparaissant parfois très précocément, dès la trentaine, la plaque athéromateuse réalise une lésion sténosante localisée réduisant progressivement la lumière artérielle. Elle entraîne l'ischémie du territoire normalement vascularisé et on estime qu'une réduction de moitié de cette lumière conditionne l'apparition des troubles cliniques.

Cette lésion athéromateuse que l'on peut définir comme un amas lipidique riche en cholestérol circonscrit par une sclérose collagène dense altère la surface endartérielle qui devient irrégulière, de consistance fibreuse, dure à la périphérie de la lésion et il faut voir là une source de Thrombose surajoutée réalisant un accident aigu d'oblitération artérielle. Maladie artérielle initialement localisée apparaissant électivement en certains points, là où le traumatisme et la turbulence sont maximum (naissance des collatérales aortiques, bifurcations artérielles), elle va s'étendre progressivement (plaques athéromateuses extensives) atteignant, dans les cas extrêmes, tout l'arbre artériel. Seules les artères musculaires, de distribution à l'intérieur des chefs musculaires, en sont, en principe, exemptes. Ces lésions sont susceptibles de se calcifier.

La constitution de la plaque athéromateuse a pu être élucidée, tout au moins en partie, par l'étude, récente, du vieillissement artériel (1) et des premiers stades de l'athérogénèse (2). L'athérome est souvent indissociable du vieillissement artériel apparaissant alors comme une lésion pathologique qui lui est surajoutée mais il peut également apparaître indépendamment de lui, sa formation dépendant de l'apparition de dépôts lipidiques au sein de la substance fondamentale du mésenchyme intimal.

Les lipides, condition essentielle de l'athérogénèse, n'ont pas une origine univoque, ils peuvent en effet provenir d'une production locale à partir des myocytes lisses de l'intima (lipidogénèse endo-pariétale) ou d'un apport accru in situ à partir du flux d'insudation plasmatique venu de la lumière vasculaire tel qu'il est réalisé au maximum au cours de l'Hypercholestérolémie familiale, les lipides étant stockés, pour un temps, dans les cellules xanthomateuses.

L'apparition des dépôts lipidiques au sein de la substance fondamentale du mésenchyme intimal entraîne une réaction essentielle de la substance fondamentale avoisinante : la dépolymérisation des muco-polysaccharides acides (M.P.S.-acides) qui en constituent l'élément essentiel ce que traduit la positivité de la réaction de Hotchkiss Mac Manus. Elle entraîne une collagénèse réactionnelle visant à circonscrire le foyer lipidique et la plaque athéromateuse se trouve ainsi progressivement constituée. C'est là une réaction qui n'est pas spécifique de l'athérogénèse et qui permet d'expliquer les lésions observées au cours du vieillissement artériel. C'est souligner là l'intérêt de l'étude des M.P.S.-acides.

Faisant appel aux acquisitions des disciplines les plus diverses : la biochimie, l'histo-chimie, l'enzymologie, l'anatomie pathologique et l'expérimentation, l'étude des M.P.S.-acides de la paroi artérielle apporte un jour nouveau sur la compréhension de la physio-pathologie artérielle et de l'athérogénèse.

La biochimie, la première en date, a précisé leur structure, leur importance, quantitative et qualitative, leurs principales propriétés ainsi que leurs variations au cours de la vie et dans l'athérome. L'histo-chimie a précisé leur localisation dans la paroi artérielle par la recherche de la

métachromasie, l'enzymologie, les différentes enzymes et, en premier lieu, la β - glucuronidase, qui président à leur métabolisme. L'anatomie pathologique a apporté des données sur certains états qu'expliquent, en partie, les perturbations des M.P.S.-acides, l'expérimentation rendant plus facile l'étude de lésions créées artificiellement et leur compréhension notamment par le recours à de délicates et ingénieuses méthodes telles que l'incorporation du sulfate radio-actif (S35) dans la paroi artérielle.

CHAPITRE I

LES MUCO-POLYSACCHARIDES ACIDES DE LA PAROI ARTERIELLE

Constituants essentiels de la substance fondamentale du tissu conjonctif et notamment du mésenchyme intimal, les Muco-Polysaccharides (M.P.S) ne sont pas spécifiques du tissu artériel : ils ont été isolés et ceci depuis fort longtemps de nombreux tissus ce qui a grandement facilité, se référant à l'acquisition antérieure, l'étude des M.P.S. de la paroi artérielle. Il existe deux sortes de M.P.S. : Acides et Neutres. Les M.P.S.-acides seuls feront l'objet de ce travail. Ils ont suscité d'innombrables travaux, ceci depuis 1950-1955, permettant, maintenant, associés à ceux concernant le vieillissement artériel et l'athérogénèse, de comprendre leur rôle. Il faut voir en ces substances hautement polymérisées un système essentiel à la trophicité correcte de la paroi artérielle, ayant une activité régulatrice sur le flux d'insudation plasmaticque.

Polyosides riches en Hexosamine, les M.P.S.-acides sont de hauts polymères d'unités fondamentales le plus souvent disaccharidiques répondant à la définition des β -glycuronides (3) : substances qui résultent de la condensation d'alcools ou de phénols avec l'hydroxyle semi-acétalique d'un acide uronique (acide glycuronique). Dans ces unités disaccharidiques on observe alternativement un glucide aminé (Hexosamine) et un acide uronique cependant l'acide Kératosulfurique ne contient pas d'acide uronique dans sa molécule élémentaire mais du galactose, l'unité fondamentale de l'héparine est un Tetra-Saccharide.

Le degré de Polymérisation de ces substances est très important à considérer. La polymérisation caractérise le nombre de molécules élémentaires qui constituent la molécule. C'est un multiple de l'unité fondamentale. Par exemple, l'acide hyaluronique est une molécule hautement polymérisée constituée d'une unité fondamentale di-saccharidique, l'acide aldobionique(4). La molécule d'acide hyaluronique est le résultat du produit de la molécule élémentaire par un coefficient de puissance n qui représente le nombre de molécules élémentaires :

$$\text{Acide Hyaluronique} = (\text{Acide Aldobionique})^n$$

Plus le coefficient n est important, plus la molécule est polymérisée. A l'état naturel, le degré de polymérisation est variable, de sorte que le poids moléculaire trouvé, toujours élevé, varie entre certaines limites, encore faut-il tenir compte de la méthode utilisée pour apprécier ce poids moléculaire. A titre d'exemple, le poids moléculaire de l'acide hyaluronique varie suivant les estimations entre 200.000 et 1.000.000. Cette notion de polymérisation a des conséquences physiologiques importantes : à quantité égale, moins la molécule est polymérisée, plus le nombre total de molécules est élevé et, par voie de conséquence, plus de radicaux chimiques sont libres, susceptibles de contracter des liaisons avec des substances chimiques de voisinage.

Les M.P.S.-acides ont l'importante caractéristique de donner avec certains colorants basiques (bleu azur, bleu de Toluidine, Bleu Alcian) et le Fer Colloïdal (réaction de Hale à l'hydroxyle de Fer Colloïdal) une coloration permettant de les reconnaître et de les localiser avec précision sur les coupes de tissus. Ces colorants permettent de caractériser les M.P.S.-acides ayant un groupement carboxylique ou sulfurique. Ils ne permettent pas, ainsi, de caractériser les M.P.S.-neutres. Cette propriété métachromatique est largement utilisée par les histo-chimistes. La coloration obtenue traduit globalement la présence de M.P.S.-acides, ne permettant aucun dis-

crimination entre ces différentes substances, elle est proportionnelle à la quantité globale de ces M.P.S.-acides et également au degré de leur polymérisation : à quantité égale plus leur polymérisation est faible, plus le nombre de molécules est élevé et, en conséquence, plus le nombre de radicaux chimiques libres, susceptibles de fixer le colorant, est élevé.

Les colorations obtenues avec ces substances sur le conjonctif sous-endothélial de l'intima sont variables avec chacun d'eux (2) : le bleu de Toluidine donne une coloration métachromatique homogène de la substance fondamentale tandis que le bleu Alcian en donne une coloration beaucoup plus hétérogène, le Fer Colloïdal donne une coloration sensiblement identique à celle du bleu Alcian.

Une mention toute particulière doit être réservée à la réaction de Hotchkiss Mac Manus à l'acide Périodique de Schiff (P.A.S). Elle ne colore pas les M.P.S.-acides normalement polymérisés à l'exception des muco-protéines ou mucoïdes contenant de l'acide sialique. La positivité de cette réaction semble bien traduire la dépolymérisation des M.P.S.-acides, ce qui a une importance physio-pathologique capitale.

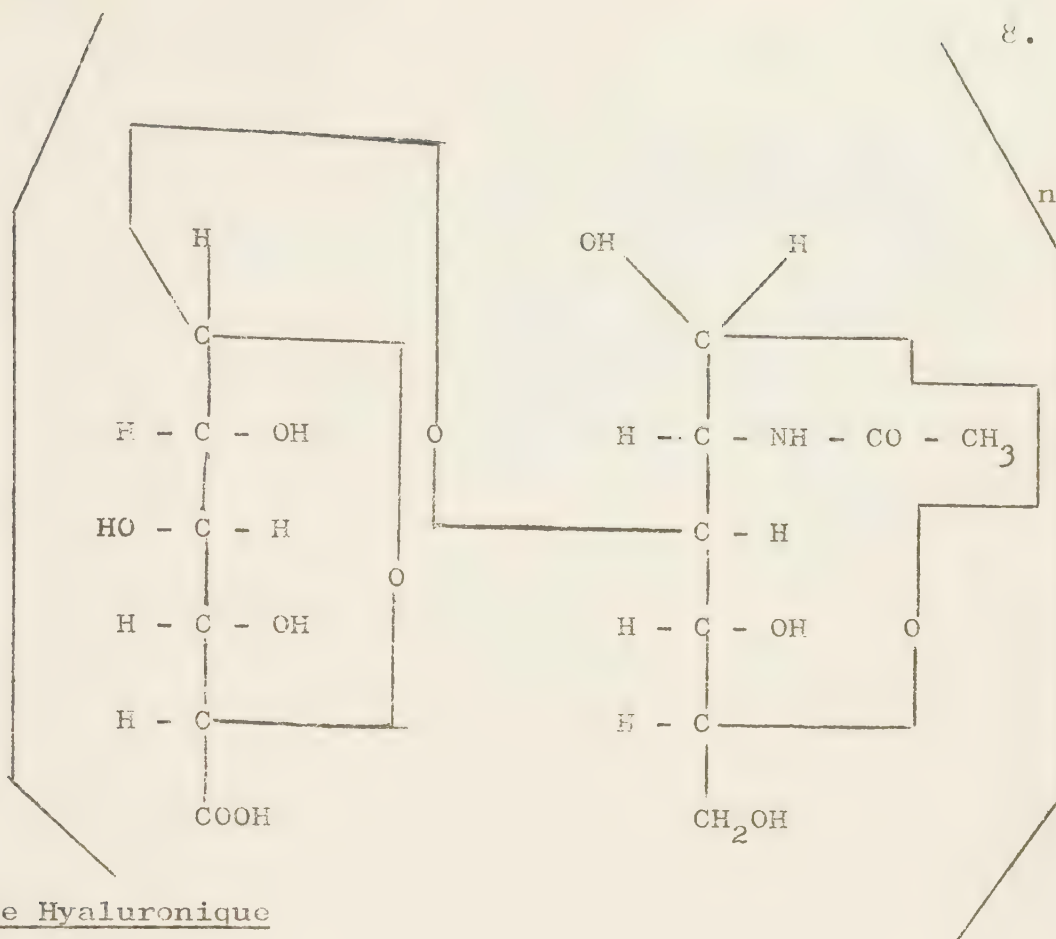
Les M.P.S.-acides peuvent être soit à l'état libre dans les humeurs et les tissus, soit à l'état combiné à une protéine constituant alors une glyco-protéine (5). On distingue parmi ces glyco-protéines : les Mucoïdes dans lesquels la liaison entre le M.P.S. et la protéine est stable, de type covalentiel et les Muco-protéines dans lesquelles la liaison entre le M.P.S. et la protéine est labile, de type ionique (les muco-protéines sont des "sels"). Il en résulte que l'isolement du M.P.S à partir d'une muco-protéine est aisé, la liaison étant facilement dissociable mais difficile en ce qui concerne les Mucoïdes, la liaison étant particulièrement stable d'où le recours à certains artifices expérimentaux no-

tamment la digestion Trypsique ou Pepsique de la protéine (l'étude de la protéine fait appel aux méthodes générales d'étude des protéines). Une fois séparés de la protéine à laquelle ils sont unis ou isolés de l'humeur ou du tissu dans lequel ils sont à l'état libre, leur hydrolyse enzymatique ou chimique, permet d'isoler puis d'identifier leurs éléments fondamentaux.

Entrent essentiellement dans la composition des M.P.S. acides des Hexoses : glucose, galactose, des Hexosamines : glucosamine, galactosamine (elles résultent du remplacement de l'oxhydrile du carbone N°2 du glucose ou du galactose par une fonction amine (NH_2) très fréquemment acétylée (NH-CO-CH_3) des acides uroniques : acide glycuronique, acide galacturonique (ils résultent de l'oxydation de la fonction alcool primaire du carbone N°6 en fonction acide carboxylique du glucose (acide glycuronique) ou du galactose (acide galacturonique)).

Les principaux M.P.S.-acides qui intéressent la paroi artérielle sont essentiellement l'acide hyaluronique et les chondroïtine-sulfates mais nous mentionnerons, chemin faisant, un certain nombre d'entre eux qui revêtent une importance moindre.

L'acide hyaluronique (6) est extrêmement répandu, constituant essentiel de la substance fondamentale du tissu conjonctif. C'est un haut polymère d'une unité fondamentale disaccharidique, l'acide aldobionique (4) constitué d'acide glycuronique et d'acétyl - glucosamine (β 1-3-glycuronido-N-acétyl-glucosamine)



La hyaluronidase, la muco-polysaccharase la mieux connue en assure l'hydrolyse (7). Cette enzyme serait constituée de deux enzymes d'instinctes : la muco-polysaccharase qui scinde cette molécule hautement polymérisée en unités disaccharadiques et la muco-oligo-saccharase qui hydrolyse l'acide aldobionique en acide glycuronique et glucosamine. L'action de la Hyaluronidase (8) ne peut être tenue pour spécifique car elle s'attaque également à d'autres M.P.S. Elle a été isolée à l'état purifié des extraits testiculaires, elle se trouve également dans la capsule de certains germes, notamment le pneumocoque. La diffusion des germes au sein du tissu conjonctif serait due à l'hydrolyse de cet acide hyaluronique sous l'influence de la hyaluronidase de la capsule de ces germes (facteur de diffusion).

En pratique de laboratoire, on utilise deux préparations de hyaluronidase : la hyaluronidase testiculaire et la hyaluronidase pneumococcique. L'acide hyaluronique est hydrolysé indistinctement par les deux hyaluronidases. Les chondroïtines-sulfates, à l'exception du chondroïtine-sulfate B, sont également hydrolysés par la hyaluronidase avec toutefois cette restriction que s'ils sont hydrolysés par la hyaluronidase testiculaire, ils résistent à la hyaluronidase pneumococcique.

L'acide sulfo-hyaluronique (9) est un ester sulfurique de l'acide hyaluronique. Il est hydrolysé par les deux hyaluronidases.

La chondroïtine (10) contient de l'acétyl-galactosamine. C'est un polymère de la β -1-3-glycuronido-N-acétyl-galactosamine.

Les acides chondroïtine-sulfuriques (11) sont du nombre de 4 : les chondroïtine -sulfates, C.S.A, C.S.B., C.S.C., et C.S.D., ont été isolés. Ils renferment, ce que met en évidence leur hydrolyse de la galactosamine (N-acétyl-galactosamine), de l'acide sulfurique, 1 molécule voir 2 (le plus souvent, le sulfate est fixé sur la galactosamine, sur le carbone N°4 ou N°6), de l'acide glycuronique à l'exception du C.S.B. qui renferme un isomère de l'acide glycuronique, l'acide iduronique. Signalons d'emblée que le C.S.B. s'individualise nettement des autres chondroïtine-sulfates par sa répartition dans l'organisme et par ses propriétés biologiques.

La détection sélective de ces M.P.S.-sulfatés au sein de la substance fondamentale du tissu conjonctif et notamment du conjonctif intimal a été rendue possible par l'utilisation du sulfate-radio-actif (S35). Administré à l'animal, il est retrouvé après sacrifice de celui-ci, dans la paroi artérielle.

Bien mieux, l'application de coupes d'artères d'animaux ainsi traités sur une pellicule photographique permet de situer exactement la fixation radio-active (Auto-radiogramme artériel). La pratique de coupes en série, les unes traitées par les colorants usuels des M.P.S.-acides, les autres servant aux auto-radiogrammes a permis, par confrontation des résultats de localiser la fixation radio-active précisément là où une métachromasie est constatée. Cette élégante technique a été largement utilisée pour l'étude des M.P.S.sulfatés.

Le C.S.A. est un polymère du β 1-3-glycuronido-N-acétyl-galactosamine-4-sulfate.

Le C.S.C. a une structure extrêmement voisine du précédent (il n'en diffère que par la situation du sulfate sur la galactosamine). C'est un polymère du β 1-3-glycuronido-N-acétyl galactosamine-6-sulfate.

Le C.S.D. est un polymère du β 1-3-sulfo-2-glycuronido-N-acétyl-galactosamine-6-sulfate.

Le C.S.B. ou β -Héparine ne renferme pas dans sa molécule élémentaire, comme on l'a déjà vu, d'acide glycuronique mais un isomère l'acide Iduronique. C'est un polymère du β 1-3-Iduronido-N-acétyl-galactosamine-4-sulfate. Il se singularise nettement comme on l'a déjà vu également des autres chondroïtine-sulfates par ses propriétés biologiques. Il résiste à l'action des deux hyaluronidases, testiculaire et pneumococcique, alors que les C.S.A, C.S.C., et C.S.D. sont hydrolysés par la hyaluronidase testiculaire mais résistent à la hyaluronidase pneumococcique. Il a une action anticoagulante. Elle correspondrait seulement à 5% de celle de l'héparine et s'explique par une inhibition de la thrombine (l'effet anticoagulant du C.S.A. et du C.S.C est pratiquement nul par rapport à l'héparine, très faible par rapport au C.S.B. Il a égale-

ment un pouvoir clarifiant. Il induit, comme l'héparine, la formation du facteur clarifiant (lipo-protéine-lipase), faisant disparaître les chylo-microns. Par ailleurs, caractère l'opposant également aux autres chondroïtine-sulfates, sa répartition dans l'organisme est différente. Il est surtout présent dans la peau, les tendons, les valvules du coeur, l'aorte. Il est absent du cartilage et des os qui renferment principalement du C.S.A. avec de petites quantités de C.S.C.

L'acide Kérato-sulfurique (12) ne renferme pas dans sa molécule élémentaire d'acide uronique mais du galactose. C'est un polymère de β 1-3-galactosido-N-acétyl-galactosamine-6-sulfate.

On a isolé un M.P.S.-acide du foie et des poumons ayant une activité anticoagulante moindre que celle de l'héparine et une faible teneur en sulfates : c'est l'héparine-sulfate ou sulfate d'héparitine (13). Ce polysaccharide résulterait de la condensation d'unités disaccharidiques de 2 types :

- glycuronido-1-3-acétyl-glucosamine,
- et glycuronido-1-3-glucosamine-O-sulfate-N-sulfate.

Les mastocytes élaborent le sulfate d'héparitine.

HOWELL a isolé le premier l'héparine (14) du foie, elle a ensuite été retrouvée dans de nombreux tissus (poumons, muscles). Elle est le plus souvent dosée par la mesure de son activité anticoagulante ou par sa précipitation avec la protamine ou encore grâce à son affinité pour les colorants basiques (métachromasie). Outre ses propriétés anticoagulantes, largement utilisées en thérapeutique, elle a une activité clarifiante sur le plasma : elle induit la formation de la lipo-protéine-lipase.

La structure élémentaire de l'héparine peut être représentée par un Tetra-saccharide : 1 molécule de 2-sulfo-glycuronido-1-3glucosamine-O-N-disulfate est unie (liaison hexosamidinique) à 1 molécule de glycuronido-1-3-glucosamine-O-N-disulfate. Le motif de l'héparine serait octacyclique. L'héparine est hydrolysée en oligo-saccharides par l'héparinase de Flavobacterium. Une autre héparinase se combinerait à l'héparine en neutralisant son activité anti-coagulante. L'héparine est absente de la paroi aortique. L'aorte humaine contient tous les M.P.S -acides à l'exception de l'héparine.

Dans la paroi artérielle, les M.P.S.-acides sont localisés essentiellement dans l'intima ce que met en évidence la coloration méta-chromatique, formant le constituant le plus important du mésenchyme intimal. Rappelons que la paroi artérielle est un véritable organe ayant son autonomie, sa vie propre et qu'elle est constituée d'un ensemble d'éléments auxquels sont dévolues des fonctions définies. On y distingue successivement de dehors en dedans : l'adventice, la media et l'intima.

$\frac{1}{2}$ L'adventice, tunique la plus externe, est un banal tissu conjonctif en continuité régulière avec les tissus environnants mais dans lequel on distingue les vasa vasorum ou vaisseaux propres qui assurent la vascularisation du $\frac{1}{3}$ externe de la media, les Nervi vasorum qui tiennent sous leur dépendance le tonus des fibres musculaires lisses de la media et les lymphatiques de la paroi qui drainent avec les vasa vasorum dans leur portion veineuse les métabolites de la paroi artérielle. Leur atteinte est un facteur non négligeable de déséquilibre physiologique de la paroi artérielle : l'infiltration tumorale des lymphatiques de l'adventice et de la media externe provoque un oedème chronique de l'intima (15).

La media constitue l'élément dynamique de l'activité circulatoire. Elle est constituée de fibres élastiques et des fibres musculaires lisses. La large prédominance des fibres élastiques caractérise les artères de gros calibre, telles que l'aorte ou les carotides qui sont dites, de ce fait, artères élastiques. Dans les artères de plus petit calibre, telles que l'artère humérale ou les arcades palmaires, les fibres musculaires lisses sont, au contraire, prédominantes, elles sont dites artères musculaires.

L'intima est l'élément le plus interne, elle comporte, tout au moins à la naissance car ses variations au cours de la vie sont importantes, un endothélium et une mince lame de tissu conjonctif sous jacent.

La paroi artérielle est parcourue par un flux nutritif qui lui vient du plasma, le Flux d'imbibition ou d'Insudation plasmatisque qui assure la nutrition de l'intima ainsi que celle des 2/3 internes de la media. Ce flux est finalement repris par les vasa vasorum et les lymphatiques.

La biosynthèse des M.P.S.-acides par les Fibroblastes est actuellement le plus souvent admise pour tous les tissus conjonctifs. GERSH montre que les fibroblastes d'un tissu conjonctif en croissance contiennent des granulations P.A.S.-positives, Mancini et Sacerdote retrouvent des gouttelettes de M.P.S. dans les fibroblastes en croissance (16). La polymérisation complète de ces substances semble s'effectuer à l'extérieur de ces cellules qui sont entourées, à la réaction de Hotchkiss Mac Manus, d'un halo P.A.S.-positif (2).

Dans la paroi artérielle, les M.P.S.-acides sont synthétisés par les fibroblastes du mésenchyme intimal, Les mas-

toocytes jouent sans doute également un rôle important dans cette biosynthèse (sulfate d'héparitine). Il n'est pas douteux que les systèmes enzymatiques complexes qui président à leur biosynthèse et qui ont été bien étudiés dans d'autres variétés de tissus conjonctifs soient présents dans les cellules de l'intima. On a pu préciser les séquences enzymatiques qui assurent la synthèse des M.P.S.-acides (17).

La biosynthèse de l'acide hyaluronique comporte les étapes suivantes :

- la synthèse de la glucosamine. Elle se fait à partir du Fructose-6-P (F-6-P) en présence de glutamine :

$F-6P + \text{Glutamine} \rightleftharpoons \text{Fructosamine-6-P} + \text{acide glutamique.}$

La Fructosamine-6-P s'isomérise en glucosamine-6-P. L'acéty-

lation de la glucosamine. Elle se fait à partir de l'acétyl-CoA:

$\text{Glucosamine-6-P} + \text{acétyl-CoA} \rightleftharpoons \text{N-acétyl-glucosamine 6-P} + \text{CoA.}$

Cette substance s'isomérise en N-acétyl-glucosamine-1-P qui se condense avec l'U.T.P.

$\text{N-acétyl-glucosamine-1-P} + \text{U.T.P.} \rightleftharpoons \text{U.D.P.-acétyl-glucosamine} + \text{PP.}$

Conjointement, la biosynthèse de l'acide glycuronique actif se fait à partir du glucose-I-P (G-I-P) en présence d'U.T.P. on a les réactions suivantes :

$\text{U.T.P.} + \text{G-I-P} \longrightarrow \text{U.D.P.} - \text{G} + \text{PP.}$

L'U.D.P. - G est transformé en glycuronate actif en présence de D.P.N :

$\text{U.D.P.G} + \text{D.P.N.} \longrightarrow \text{U.D.P.-glycuronate} + \text{D.P.N.} - \text{H.}$

A partir d'une part de l'U.D.P. acétyl-glucosamine et, d'autre part, de l'U.D.P. -glycuronate se fait la synthèse d'oligo-saccharides puis de l'acide hyaluronique proprement dit :

$\text{U.D.P.} - \text{N-acétyl-glucosamine} + \text{U.D.P. glycuronate} \rightleftharpoons \text{N-acé-}$

tyl-glucosamine-glycuronate-U.D.P. + U.D.P.

La condensation d'unités fondamentales identiques conduit à la formation d'oligo-saccharides et, finalement, à la molécule hautement polymérisée de l'acide hyaluronique.

Dans la biosynthèse de l'acide chondroïtine-sulfurique, les séquences diffèrent des précédentes par la présence de N-acétyl-galactosamine au lieu de N-acétyl-glucosamine, et de sulfate dans la molécule d'acide chondroïtine-sulfurique. Cette biosynthèse comporte :

la formation d'U.D.P.N.-acétyl-galactosamine à partir de la galactosamine-1-P qui peut provenir de l'isomérisation de la glucosamine en galactosamine :

U.D.P.N.-acétyl-glucosamine $\rightleftharpoons$ U.D.P.N.-acétyl-galactosamine.

La formation d'oligo-saccharides : U.D.P.N - acétyl - galactosamine + U.D.P. - glycuronate $\rightleftharpoons$ N-acétyl-galactosamine-glycuronate-U.D.P. + U.D.P.

La sulfatation de l'oligo-saccharide par activation du sulfate :

A.T.P. + S $\rightleftharpoons$ A.P.S. + PP

A.T.P. sulfurylase

(A.P.S. = Adénosine-5-phospho-sulfate)

A.P.S. + A.T.P. $\rightleftharpoons$ P.A.P.S. + A.D.P.

A.P.S. - phosphokinase

(P.A.P.S. = Adénosine-3-phospho-5-phospho-sulfate)

Puis transfert du sulfate actif sur le M.P.S :

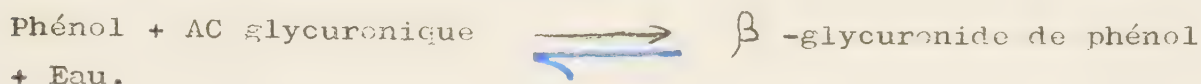
Oligo-saccharide (chondroïtine) + P.A.P.S. $\xrightarrow{\text{sulfo-Transférerase spécifique}}$ Oligo-saccharide sulfate (chondroïtine-sulfate) + P.A.P

L'incorporation du sulfate isotopique dans les M.P.S. de la paroi des artères n'est pas le fait d'une simple diffusion des sulfates ou M.P.S.-sulfates sériques dans la paroi. Elle est le fait d'une biosynthèse active dans la média, dans la zone sous-endothéliale. La découverte des systèmes enzymatiques et des cofacteurs nucléotidiques assurant la sulfatation dans la paroi aortique confirme la réalité de ce processus.

Avant d'être incorporé dans le chondroïtine-sulfate, le radio-sulfate administré à de jeunes rats est d'abord ^{précéd} dans les Nucléotides-sulfates des différents tissus. L'incorporation du radio-sulfate atteint la valeur la plus élevée dans les Nucléotides-sulfates des différents tissus. L'incorporation du radio sulfate atteint la valeur la plus élevée dans les Nucléotides-sulfates de la paroi artérielle 8 heures après l'incorporation de radio-sulfate dans les sulfo-nucléotides de l'aorte précède ainsi l'incorporation dans les M.P.S acides. Lorsqu'on traite des rats par des régimes provoquant des lésions de la paroi artérielle, on observe des modifications précoces de l'activité spécifique des sulfo-nucléotides. Après administration de β -amino-propio-nitrile, on trouve également une diminution de la radio-activité des Nucléotides (18).

La β -glycuronidase (19) préside au métabolisme des M.P.S.-acides. En pratique de laboratoire, on a recours à la hyaluronidase pour l'étude de ces substances mais, in vivo, au sein du mésenchyme intimal, c'est la β -glycuronidase qui intervient. Cette enzyme hydrolyse les β -glycuronides phénoliques ou alcooliques. Elle se prépare à partir du foie et de la rate (20), elle se rencontre également chez certaines bactéries et aspergillus. Si les hydrolyses ont, in vitro, une action prédominante de clivage du substrat, il en va différemment lorsqu'elles sont couplée à l'intérieur de la cel-

lule avec des enzymes d'oxydation qui leur confèrent l'énergie nécessaire pour orienter la réaction dans le sens de la biosynthèse. Si on met en présence d'un mélange de phénol et d'acide glycuronique une préparation purifiée de β -glycuronidase hépatique, il ne se forme qu'une très faible quantité de β -glycuronide conformément à l'équation réversible :



Si on substitue au coenzyme purifié des coupes de foie douées de respiration, la même diastase intra-cellulaire catalyse la condensation en β -glycuronide de la majeure partie du mélange initial.

Il suffit cependant de bloquer la respiration des coupes ¹² de l'acide cyanhydrique pour que la réaction de condensation ne se produise plus. On peut interpréter les faits en suposant que les processus oxydatifs de la cellule apportent à l'hydrolyse, couplée avec des enzymes d'oxydo-réduction l'énergie suffisante à la condensation synthétique.

L'activité β -glycuronidasique de la paroi artérielle a été évaluée dans l'aorte, l'artère pulmonaire et les coronaires. Les artères pulmonaires sont beaucoup plus actives que les artères coronaires sur le glycuronide de Phénol-phthaléïne. Toutes choses restant semblables, quand les coronaires titrent 55 U. Talalay/gr. (frais), les pulmonaires titrent 83 U./gr (frais), l'aorte titrant 71 U. L'activité enzymatique semble plus faible chez les femmes que chez les hommes appartenant aux mêmes groupes d'âge. L'activité β -glycuronidasique artérielle est tout à fait remarquable car elle est 50 à 100 fois plus forte que dans le plasma. Elle est néanmoins très faible si on la compare à l'activité β -glycuronidasique du rein ou de la rate (1%) ou du foie (0,5%). Ainsi, la β -glycuronidase apparaît essentielle au méta-

bolisme des M.P.S.-acides du mésenchyme intimal. Elle règle leur vitesse de renouvellement (Turn-over), agissant à la fois sur leur biosynthèse en favorisant leur polymérisation et également sur leur dégradation. La synthèse et le rejet des M.P.S.-acides sont des processus continus dont dépend leur période d'environ 7 jours (15).

Parallèlement le rôle de l'Insuline apparaît essentiel. L'énergie requise par les cellules conjonctives de la paroi vasculaire pour ces réactions métaboliques est produite surtout par glycolyse anaérobie (21). L'Insuline est nécessaire à une polymérisation correcte de ces substances. En l'absence d'insuline, la combustion du glucose ne se fait pas normalement par défaut de pénétration du glucose à l'intérieur de la cellule (absence d'activation de l'héxokinase). Il en résulte un appauvrissement des réserves d'énergie cellulaire, énergie qui est absolument nécessaire à l'activité biosynthétique sinon il y a production de M.P.S.-acides peu abondants, peu polymérisés et, de ce fait, particulièrement fragiles.

L'analyse chimique, tant des éléments constitutifs que des M.P.S.-acides eux-mêmes a apporté des données qualitatives et quantitatives que les méthodes histo-chimiques ne permettaient pas. La coloration métachromatique, si elle permet une localisation précise des M.P.S.-acides dans la paroi artérielle et d'apprécier globalement leurs variations au cours de l'âge et dans l'athérosclérose, elle n'apporte aucune donnée discriminative entre les différents M.P.S.-acides. De même l'action de la hyaluronidase ne permet pas de conclusions rigoureuses, la diminution de la coloration métachromatique après action de la hyaluronidase ne peut être attribuée à la seule disparition de l'acide hyaluronique, ^{action} l'acide de la hyaluronidase (testiculaire) étant étendue aux chondroïtine-sulfates (à l'exception du C.S.B.).

L'analyse chimique a un double but, ceci dans l'aorte normale (tout comme dans celle des sujets âgés et celle des sujets athéro-scléreux) d'une part d'apprécier quantitativement et qualitativement les différents constituants de ces M.P.S. acides sans tenir compte de leur appartenance de tel ou tel d'entre eux, d'autre part d'isoler les M.P.S.-acides eux-mêmes, de les identifier et de les doser séparément.

Les éléments constitutifs (acides uroniques, hexosamines, sulfates) sont dosés dans les hydrolysats de tissu artériel (broyé et dégraissé) soit du tissu artériel entier soit de l'intima préalablement séparée de la media. Les M.P.S. acides sont extraits du tissu artériel, séparés des protéines auxquelles ils sont éventuellement unis (par digestion tryptique ou pepsique) puis séparés par différentes méthodes telles que la chromatographie ou l'électrophorèse et, finalement, identifiés et dosés.

Plusieurs auteurs se sont attachés à établir le taux des M.P.S.-acides dans l'aorte normale et leur composition. Pour plus de clarté il semble raisonnable de retenir le résultat de Meyer (22) qui apprécie à 1% le taux des M.P.S.-acides de la paroi artérielle. Ces M.P.S.-acides sont constitués par du C.S.A. (pour le 1/3/) et de l'acide hyaluronique (pour 1/7). Des composants doués d'une faible activité anticoagulante sont également retrouvés en petite quantité : C.S.B et sulfate d'héparitine.

Des techniques identiques ont permis de préciser le devenir de ces M.P.S.-acides dans l'aorte des sujets âgés et celle des sujets athéro-scléreux. Ils augmentent ce dont témoignent les dosages quantitatifs, l'augmentation de la mé-tachromasie et de l'incorporation du radio-sulfate et des modifications qualitatives fondamentales apparaissent progressivement. Tandis que l'hexosamine augmente progressivement

traduisant l'augmentation globale des M.P.S.-acides, le rapport galactosamine/glucosamine se modifie, il augmente, objectivement une diminution de la glucosamine présente dans l'acide hyaluronique et une augmentation de la galactosamine présente dans les chondroïtine sulfates. L'augmentation des sulfates, de même que l'augmentation de l'incorporation du radio-sulfate traduit également une augmentation des M.P.S.-sulfates. Venant confirmer ces résultats, les dosages sélectifs des M.P.S.-acides eux-mêmes permettant de conclure à une augmentation des M.P.S.-sulfates, du C.S.B. et du sulfate d'héparitine surtout, et à une diminution de l'acide hyaluronique.

Ainsi, l'aorte des sujets âgés et des sujets athéroscléreux apparaît caractérisée d'une part par une augmentation notable des M.P.S.-acides constitués, là, essentiellement de M.P.S.-sulfates, C.S.B. et sulfate d'héparitine, substances douées de propriétés clarifiantes et anticoagulantes.

L'étude de l'athéro-sclérose spontanée des animaux permet de retrouver des lésions assez comparables à celles observées dans l'espèce humaine. Le comportement des animaux vis à vis de l'athéro-sclérose est variable, certains y sont sensibles (poulet, lapin) d'autres lui sont résistants (rat).

L'étude de cette athéro-sclérose animale a permis d'élargir considérablement le champs des investigations et notamment de recourir à une expérimentation tendant dans un premier temps à réaliser un syndrome d'athéro-sclérose chez l'animal en le soumettant à un régime adéquat puis d'étudier les lésions créées, d'une façon statique (en dosant les M.P.S. acides et en précisant les variations de chacun d'eux) et surtout dynamique par l'étude de l'incorporation du sulfate radio-actif (S35) qui permet de constater, dans tous les

cas, une augmentation des M.P.S.-sulfates mais aussi une activation de leur métabolisme, de leur vitesse de renouvellement dans la paroi artérielle. Le protocole d'expérimentation est stéréotypé : les animaux sont soumis pendant une durée déterminée à un régime agressif pour la paroi artérielle, régime hypercholestérolémiant notamment (1 à 2%). Avant d'être sacrifiés (24 à 48 heures avant), les animaux reçoivent une injection de radio-sulfate (S35). On étudie la répartition du produit radio-actif dans l'organisme et principalement dans l'aorte. Les résultats sont, bien sûr, comparés à ceux obtenus sur les animaux témoins qui n'ont pas été soumis au régime nocif mais qui reçoivent néanmoins, eux aussi, une injection de radio-sulfate avant d'être sacrifiés. Dans tous les cas, avec le régime hyper-cholestérolémiant, on obtient une surcharge lipidique du sérum et on constate dans la paroi artérielle une augmentation de la métachromasie et de l'incorporation du sulfate radio-actif. Chez le lapin, très sensible à l'athéro-sclérose, on constate une surcharge lipidique précoce de la paroi artérielle avec apparition de très nombreuses cellules xanthomateuses chargées de lipides disposées en stratifications successives.

Ces différentes expérimentations ont permis de confirmer les modifications qui avaient été déjà constatées, l'augmentation des M.P.S.-acides avec variations qualitatives comportant une augmentation des M.P.S.-sulfates, en particulier de C.S.B. et du sulfate d'héparitine et une diminution de l'acide hyaluronique. Mais surtout, elles ont eu le grand mérite de préciser l'activation du métabolisme des M.P.S.-acides sous l'influence de certaines substances et, avant tout, le cholestérol : augmentation de la métachromasie et de l'incorporation du radio-sulfate, plus importantes que ne le comporte l'augmentation des M.P.S.-acides. Augmentation de l'activité β - glucuronidasique (23).

Elles ont également permis de préciser l'influence de divers facteurs hormonaux et vitaminiques.

L'A.C.T.H. et les cortico-stéroïdes (24) ont une action aggravante sur l'athéro-sclérose expérimentale. Elle semble relever d'un double mécanisme, le ralentissement de l'activité des fibroblastes et de la biosynthèse des M.P.S.-acides par ces cellules d'une part et l'augmentation de lipi-démie et de la cholestérolémie d'autre part. C'est bien sou-ligner le rôle néfaste sur la paroi artérielle de la réaction de défense de l'organisme de Selye à des agressions non spé-cifiques, les Stress, de plus en plus fréquents de nos jours, le premier temps, bref, comportant une décharge adrénalini-que avec poussée hyeprtensive, lui fait suite la réaction se-conde, retardée mais plus prolongée, cortico-surrénalienne.

L'Hormone thyroïdienne (25) n'a pas de d'action direc-te sur le métabolisme muco-polysaccharidique la carence thy-roxinique a une action préjudiciable sur la paroi artérielle du fait de l'hyper-cholestérolémie qu'elle occasionne.

L'aldostérone et la désoxycorticostérone (26) n'ont pas, elles aussi, d'action directe sur le métabolisme muco-polysaccharidique. elles peuvent cependant avoir un effet fâcheux sur la paroi artérielle en augmentant la pression ar-térielle par le mécanisme de la rétention hydro-sodée.

Les Oestrogènes (27) ont un rôle protecteur dans l'a-théro-sclérose expérimentale. Il explique peut -être la fré-quence moindre de l'athérome chez la femme. Les Androgènes, ont au contraire, une action aggravante. La Testostérone si-multanément stimule la respiration et accroît l'incorporation du radio-sulfate tandis que l'oestradiol entraîne l'effet contraire.

La vitamine A (28) semble avoir une action directe sur

le métabolisme muco-polysaccharidique portant sur l'activation du sulfate qui sera ultérieurement fixé sur les M.P.S.-sulfates. La carence en vitamine A chez le rat entraîne une diminution des M.P.S.-aortiques tandis que l'on constate une nette augmentation de l'incorporation du radio-sulfate ce qui traduit, au bout du compte, une activation du métabolisme muco-polysaccharidique. Elle serait la conséquence de la surcharge lipidique de la paroi artérielle. On a, en effet, constaté une modification de la répartition des lipides au cours de la carence en vitamine A. Certains tissus, notamment l'aorte et la peau se surchargent en lipides alors qu'en hyper-vitaminose on observe, au contraire, une diminution notable des lipides de ces tissus.

Précisés leur structure, leurs principales propriétés tinctoriales et biochimiques, leur biosynthèse, leur taux et leur composition dans l'aorte normale de même que leurs variations au cours de l'âge et dans l'athéro-sclérose, reste à préciser le rôle proprement dit des M.P.S.-acides du mésenchyme intimal. Il faut les considérer comme un système essentiel à la trophicité correcte de la paroi artérielle ayant une action régulatrice sur le flux d'insudation plasmatique, s'adaptant harmonieusement aux conditions nouvelles qui lui sont imposées. En témoignent les modifications qualitatives observées au cours de la vie (diminution progressive de l'acide hyaluronique au profit du C.S.B. et du sulfate d'héparine doués de propriétés clarifiantes et anticoagulantes) et l'activation de leur métabolisme vis à vis de certaines substances contenues dans le flux d'insudation plasmatique et notamment les lipides et avant tout le cholestérol, avec une augmentation de la métachromasie, de l'incorporation du sulfate radio-actif alors que les M.P.S.-acides sont peu ou pas augmentés (production accélérée par le fibroblaste de molécules de plus faible polymérisation mais en plus grand nombre, les rendant ainsi plus vulnérables, en fonction des be-

soins accrus du métabolisme local) et augmentation de l'activité β -glycuronidasique ce qui a pu être contrôlé chez l'animal soumis à un régime riche en cholestérol.

Mais c'est un système vulnérable sur lequel un certain nombre de substances, les β -lipo-protéines, le fibrinogène et d'éventuels auto-anticorps ont une action nocive par la faculté qu'ils ont de former avec les M.P.S.-acides des complexes leur faisant perdre leurs propriétés.

L'augmentation du C.S.B. et du sulfate d'héparitine s'explique par leurs propriétés clarifiantes et anticoagulantes qu'ils exercent vis à vis du flux d'insudation plasmatique. La paroi artérielle a une activité lipolytique comme la plupart des tissus (29). Il suffit de les mettre en contact avec un sérum hyper-lipémique pour voir apparaître la lipolyse. On peut ainsi observer que l'aorte a une activité lipolytique. Est essentiellement responsable de cette lipolyse endo-intimale la lipo-protéine-lipase (30). Cette enzyme catalyse l'hydrolyse des Triglycérides, des chylomicrons et des β -lipo-protéines. Son apparition est induite par l'héparine (absente de la paroi artérielle) et par le C.S.B. ainsi que par le sulfate d'héparitine. Sous l'influence de la lipo-protéine-lipase, les lipides résolus en molécules élémentaires pénètrent à l'intérieur des cellules où ils sont catabolisés (β -oxydation des acides gras par exemple) ou accumulés, en cas d'apport excessif, dans les cellules xanthomateuses. Les propriétés anticoagulantes du C.S.B. et du sulfate d'héparitine incitent à penser qu'ils ont une influence sur le fibrinogène incorporé dans l'intima. A côté de l'incorporation progressive au sein de l'intima de dépôts fibrineux de surface (théorie de l'Athérogénèse de Duguid) dont la réalité paraît incontestable, on peut envisager que l'accroissement de l'incorporation endopariétale du fibrinogène pourrait être à l'origine de coagulations parcellaires évoluant ultérieurement vers un athérome

authentique (organisation par des fibroblastes avec apparition de myocytes lisses à l'origine d'une lipidogénèse locale). Par leur activité anticoagulante, le C.S.B. et le sulfate d'héparitine s'opposent à ces coagulations endo-intimales.

Une polymérisation satisfaisante de ces substances est une condition essentielle de l'intégrité du système qu'ils constituent : une molécule insuffisamment polymérisée perd probablement tout ou partie de ses propriétés. Elle est directement sous l'influence de l'Insuline. En son absence, il y a défaut de pénétration cellulaire du glucose par non-activation de l'Hexokinase d'où carence énergétique et, finalement, production de M.P.S.-acides peu abondants, insuffisamment polymérisés et, de ce fait, particulièrement fragiles. L'A.C.T.H. et les corticostéroïdes ont une action néfaste en ralentissant l'activité des fibroblastes, et partant, de la biosynthèse des M.P.S.-acides.

Une polymérisation insuffisante de ces substances, à quantité égale, augmente le nombre de radicaux chimiques libres susceptibles de contracter des liaisons avec certaines substances, notamment les β -lipo-protéines. L'injection de β -lipo-protéines marquées par le Tritium (31) à la phase initiale de l'athéro-sclérose induite chez le lapin par un régime hypercholestérolémiant aussi bien que par l'administration d'adrénaline permet de constater que l'accumulation des β -lipo-protéines se fait précisément là où est mise en évidence un métachromasie. La formation de complexes M.P.S.-acides- β -lipo-protéines est bien probable (16). Plusieurs auteurs rapportent avec Gerö la possibilité d'une interaction entre divers M.P.S.-acides artériels et les β -lipo-protéines humaines (Amenta et Waters, Bihari-Varga). Gerö démontre, in vitro, à partir de M.P.S.-aortiques une réaction de ceux-ci avec les lipo-protéines plasmatiques et la formation d'un complexe M.P.S.- β -lipo-protéines. Pour Genda, les M.P.S.

acides de la paroi aortique humaine peuvent former des complexes avec le Fibrinogène et les lipo-protéines, la formation de complexes entre M.P.S.-acides et β -lipo-protéines étant facilitée par la présence de fibrinogène. La formation d'un tel complexe fait perdre au M.P.S.-acide ses propriétés biologiques : Inhibition des propriétés clarifiantes et anti-coagulantes du C.S.B. et du sulfate d'héparitine avec les conséquences qui en découlent. Il faut voir là une cause importante d'épuisement du système qu'ils constituent. Les β -lipo-protéines apparaissent ainsi particulièrement toxiques pour la paroi artérielle, responsables pour une grande part de la constitution de l'athérome non pas directement mais par le biais de la détérioration du système des M.P.S.-acides du mésenchyme intimal. Une meilleure connaissance du lipidogramme permet de constater que ce sont les β -lipo-protéines et surtout les β -lipo-protéines lentes qui sont les plus toxiques pour la paroi artérielle (32).

D'éventuels auto-anticorps anti-M.P.S.-acides pourraient intervenir, l'antigénicité des M.P.S.-acides paraissant probable. Il est possible d'obtenir chez le lapin une artériopathie souvent généralisée et mutilante de nature immunologique par l'injection de broyat d'aorte de rat (33) ou par un traumatisme localisé de la paroi artérielle (34), lequel altère les structures artérielles, les modifiant et leur conférant un caractère auto-antigénique. L'étude des constituants antigéniques du tissu artériel a été faite (35). On reconnaît aux glyco-protéines de structure le pouvoir le plus important. L'élastine et les fibres collagènes (l'élastine surtout) ont également un pouvoir antigénique. Peu de travaux concernent l'antigénicité des M.P.S.-acides ne permettant pas de conclusions formelles. Cependant, on est tenté de faire de la molécule muco-polysaccharidique un Haptène, substance capable de réagir spécifiquement avec un anticorps préformé mais incapable, à elle seule, de le faire apparaître, deve-

nant un Antigène complet quand elle se trouve associée à une protéine ce qui est fréquemment le cas (mucoïdes et muco-protéines) reste à préciser le ou les agents pathogènes susceptibles de les modifier au point de leur conférer un caractère auto-antigénique et, en retour, production d'auto-anticorps les neutralisant, tout comme la formation d'un complexe avec une β -lipo-protéine ou le fibrinogène. Il n'est pas exclu que le traumatisme systolique puisse avoir cette action.

Soumis à diverses agressions activant leur métabolisme, pérennisées au cours des années, il arrive un moment où ce système est débordé, source de son épuisement caractérisé par la dépolymérisation de ces substances qui la constituent. Elle caractérise la nécrose de la substance fondamentale, la Nécrose fibrinoïde, dont la réalité est objectivée par la positivité de la réaction de Hotchkiss Mac Manus. Elle entraîne une collagénèse réactionnelle.

CONSIDERATIONS SUR LE VIEILLISSEMENT
ARTERIEL, L'ATHEROGENESE ET L'ARTERIOPATHIE
DIABETIQUE

La trame muco-polysaccharidique intervient pour une part importante dans les processus dégénératifs de la paroi artérielle dont l'athérome n'est qu'un des aspects. La fragilité de cette trame au cours du diabète permet de mieux comprendre les faits. Soumise au traumatisme systolique, conditionnant peut-être à lui tout seul une augmentation de la perméabilité endothéliale, la paroi artérielle se modifie progressivement et profondément au cours de la vie, dans sa morphologie et également, ceci pour une part importante, dans sa physiologie. L'hyperplasie de l'intima et les altérations de la media sont les stigmates anatomo-pathologiques du vieillissement artériel. La lésion athéromateuse apparaît généralement là où les lésions intinales sont les plus accentuées, là où des dépôts lipidiques libres apparaissent au sein de la substance fondamentale du mésenchyme intimal. Sur le plan physiologique, d'importantes modifications vont apparaître progressivement. L'hyperplasie de l'intima comporte une augmentation des éléments fibroblastiques et des M.P.S.-acides qu'ils secrètent, constitués essentiellement d'acide hyaluronique et de C.S.A. dans l'intima normale ou tout au moins du sujet jeune. Ils vont subir d'importantes modifications quantitatives, qualitatives et dynamiques.

Le vieillissement artériel (2) et l'athérogénèse (3) ont été étudiés récemment suivant une technique anatomo-pathologique identique : prélèvement, lors d'autopsies systématiques, de segments artériels dépourvus de toute lésion athéromateuse dans le cas du vieillissement artériel ou comportant des lésions suspectes d'athérome précoce dans celui de l'athéro-

génèse, ceci chez des sujets de tout âge, de la naissance aux âges les plus avancés de la vie. Les coupes faites sur ces prélèvements ont été soumises à différentes colorations : colorants basiques et surtout réaction de Hotchkiss Mac Manus.

Le vieillissement artériel comporte schématiquement une hyperplasie de l'intima avec apparition de myocytes lisses et de cellules xanthomateuses à tous les niveaux associée à une désorganisation des éléments élastiques de la media suivie de fibrose interstitielle qui peut se calcifier jointe à un amincissement du fait de la progression intimale, ces lésions faisant suite à un processus d'hyperplasie musculaire qui semble avoir un rôle de suppléance fonctionnelle vis à vis des délabrements de plus en plus marqués de la charpente élastique. Les modalités du vieillissement artériel répondant toujours au même schéma comportent cependant de nettes différences suivant qu'il s'agit d'artères de type élastique ou de type musculaire. Les artères de type musculaire ont un vieillissement qui comporte des délabrements beaucoup plus importants et plus précoces, notamment en ce qui concerne l'intima, prédisposant nettement aux complications athéromateuses sans doute par la conjonction du traumatisme systolique et celui qu'exerce la media, musculaire, sur l'intima. La fréquence et l'importance de l'athérome coronarien (l'artère coronaire est une artère strictement musculaire) et celui du carrefour iliaque en constituent une évidente démonstration.

L'intima (2) à la limite de la visibilité en microscopie optique à la naissance, réduite à un simple endothélium avec une mince lame de tissu conjonctif sous-jacent augmente progressivement d'épaisseur. L'intima hyperplasiée rogne peu à peu sur la media à la faveur des déhiscences de la limitante élastique interne précocément altérée ce qu'ont montré, les premiers, Moon et Rinehart (36) et ce qui est surtout vrai pour les artères de type musculaire. Les couches les plus in-

ternes de la média sont finalement remplacées par l'intima hyperplasiée. (Initialement de la média). Cette hyperplasie intimale est le fait d'un accroissement de la substance fondamentale et de la multiplication concomitante des cellules mésenchymateuses dont certaines acquièrent des propriétés physiologiques particulières, les cellules xanthomateuses et les myocytes lisses. A ces modifications s'ajoute l'accroissement progressif des fibres collagènes (réaction fibro-conjunctive de Duguid).

Les Fibroblastes se trouvent en grand nombre mais, au fur et à mesure de vieillissement artériel, ils diminuent progressivement. A un stade évolué le tissu conjonctif intimal devient anhisté, très pauvre en fibroblastes.

Les Mastocytes existent en petit nombre et jouent un rôle important (synthèse du sulfate d'héparitine).

Les Myocytes lisses sont des cellules particulièrement fragiles, susceptibles de subir une dégénérescence graisseuse progressive ce qui libère, au sein de la substance fondamentale, des lipides qui sont éventuellement repris par les cellules xanthomateuses (lipidogénèse endo-intimale). Elles résultent vraisemblablement d'une métaplasie locale plutôt que de la migration de fibres musculaires lisses à partir de la média. Elle serait conditionnée avant tout par des facteurs hémodynamiques car elles apparaissent surtout aux points de plus grande pression, en particulier l'origine des collatérales aortiques.

Les cellules xanthomateuses (lipophages ou cellules spumeuses) ont la propriété de capter les lipides dont elles gonflent leur protoplasme sous forme de gouttelettes. Elles s'observent à tous les niveaux dès l'âge adulte et ceci en dehors de toute zone athéromateuse. L'étude de ces cellules xanthomateuses a été grandement facilitée par l'étude de l'a-

thérome expérimental du lapin (3). On note l'apparition dans l'intima d'une stratification progressive de ces cellules xanthomateuses. Un aspect identique est retrouvé dans l'hypercholestérolémie familiale. Il s'explique par la surcharge lipidique plasmatique avec hypercholestérolémie importante (atteignant 6 à 8 gr par litre) qui surcharge la paroi artérielle à la faveur du flux d'insudation plasmatique. Il arrive un moment où le système de ces cellules xanthomateuses se trouve débordé ce qui conduit à la formation de dépôts lipidiques au sein de la substance fondamentale du mésenchyme intimal, condition initiale et indispensable de l'athérogénèse. C'est ainsi clairement démontrer que l'athérome le plus souvent peut apparaître en dehors de tout stigmate, tout au moins important, de vieillissement artériel. Il n'en reste cependant pas moins vrai que l'athérome le plus souvent, apparaît comme une lésion surajoutée au vieillissement artériel, précède par une très longue phase de maturation susceptible d'évoluer sur une période très étendue, probablement plusieurs décennies avec, il est vrai, un potentiel évolutif qui paraît assez variable d'un cas à l'autre. L'athérome apparaît alors là où le vieillissement atteint son maximum, là où l'intima est la plus épaisse, contenant myocytes lisses et cellules xanthomateuses en quantité la plus importante et les structures élastiques de la limitante interne les plus désorganisées. C'est précisément à la naissance des collatérales aortiques aux bifurcations artérielles et sur les artères musculaires (artères coronaires et iliaque primitive) que de telles conditions sont réalisées le plus précocément et avec le maximum d'intensité. C'est là que l'athérome apparaît préférentiellement. Les lipides proviennent alors non pas exclusivement du flux d'insudation plasmatique mais également d'une production locale à partir des myocytes lisses. Ils pourraient également provenir des éléments élastiques dont l'altération conduit à la libération de lipides (37). Les lipides déversés au sein de la substance fondamentale déterminent, à leur contact, la dépolymérisa-

tion des M.P.S.-acides ce que traduit la positivité de la réaction de Hotchkiss Mac Manus, nécrose de la substance fondamentale du mésenchyme intimal qui va entraîner une collagénèse réactionnelle. Les zones où existent de tels dépôts lipidiques sont fortement colorées, elles sont cernées par une vaste zone P.A.S. fortement positive qui n'a pas de limites nettes et s'estompe progressivement. Il conviendrait cependant d'apporter la certitude que la P.A.S.-positivité traduit la dépolymérisation des M.P.S.-acides. La métachromasie de la substance fondamentale disparaît dans sa totalité quand on fait agir la hyaluronidase testiculaire, il persiste cependant de petits amas de M.P.S.-sulfates (C.S.B.). Il serait intéressant de colorer ces coupes traitées par la hyaluronidase testiculaire par la réaction de Hotchkiss Mac Manus : la forte P.A.S. positivité apporterait ainsi la certitude qu'elle traduit la dépolymérisation des M.P.S.-acides.

Un autre mécanisme semble intervenir dans la production de l'athérome et, en tout cas, comme facteur certain d'aggravation : l'incorporation progressive au sein de l'intima de dépôts fibrineux de surface (théorie de l'athérogénèse de Duguid). Sur une surface endothéliale devenue irrégulière, sous l'influence du vieillissement de l'intima sous-jacente, hyperplasiée et souvent déjà devenue fibreuse, notamment en cas d'athérome surajouté, se greffe un dépôt fibrineux. Les cellules endothéliales dont on sait l'importante capacité de régénération recouvrent progressivement le dépôt fibrineux qui est finalement ainsi incorporé dans l'intima. Il s'organise avec apparition dans son épaisseur de fibroblastes et de myocytes lisses qui vont subir la dégénérescence graisseuse ; se trouvent finalement réalisées les conditions qui caractérisent l'athérome : dépôts lipidiques et collagénèse. Un résultat analogue pourrait être réalisé en cas de déficit de l'activité anticoagulante de l'intima artérielle, par une coagulation locale du fibrinogène.

Les lésions artérielles, du vieillissement artériel et de l'athérogénèse dans sa modalité habituelle relèvent d'une cause essentielle : le traumatisme systolique. Dans les segments artériels, c'est notamment le cas du tronc artériel brachio-céphalique où le flux systolique ne rencontre pas d'obstacle important, le flux restant strictement parallèle à la paroi artérielle, les stigmates du vieillissement artériel sont moins accentués, l'athérome y est plus rare et, en tout cas, d'apparition beaucoup plus tardive. Les lésions athéromateuses de l'artère pulmonaire (38) sont rares. Ceci est dû au régime manométrique moindre qui y règne. Elles ne s'observent guère qu'en cas d'hypertension artérielle pulmonaire comme par exemple, au cours d'une atteinte mitrale. Le rôle du traumatisme systolique est également bien mis en évidence par les altérations de la paroi des artères irriguant des organes subissant des phases d'hyperplasie suivies d'involution tels que l'utérus, les ovaires les glandes mammaires. Pendant ces phases d'hyperactivité le flux sanguin est considérablement accru, entraînant l'hyperplasie de l'intima artérielle. Cette hyperplasie régresse mais partiellement, c'est bien, là encore, souligner le rôle du traumatisme mécanique, à la phase d'involution et, avec la répétition de ces phases d'hyperactivité, des lésions irréversibles s'installent conduisant à l'athéro-sclérose. C'est ainsi que l'on a pu constater chez des femmes hindoues multipares des altérations profondes de l'intima et également de la media, sur les artères utérines alors que les autres artères périphériques étaient peu ou pas atteintes de lésions dégénératives (39).

L'Hypertension artérielle apparaît comme un facteur majeur de détérioration de la paroi artérielle et une cause essentielle d'athéro-sclérose et, en dehors de la maladie hypertensive authentique, il faut faire une place de plus en plus importante de nos jours aux a-coups hypertensifs

consécutifs à une décharge adrénalinique : réaction première immédiate et brève, de la réaction de l'organisme de Selye vis à vis des agressions non spécifiques. Décharges catéchiques sous l'influence du tabac.

La participation des M.P.S.-acides à ces processus de vieillissement artériellet d'athérogénèse apparaît essentielle. L'hyperplasie intimale comporte une augmentation des éléments fibroblastiques et des M.P.S.-acides qu'ils secrètent constitués essentiellement d'acide hyaluronique et de C.S.A. dans l'intima normale, ou tout au moins, du sujet jeune. Ils vont subir d'importantes modifications quantitatives, qualitatives et dynamiques.

Sur le plan quantitatif : ils augmentent progressivement et ceci va de pair avec l'hyperplasie intimale dont l'importance dépend pour une part non négligeable de la solidité des structures de la limitante interne, que celle-ci soit fragile, c'est le cas de l'artère coronaire, la progression mésenchymateuse ne rencontre pas d'obstacle important et infiltre, de proche en proche, les couches les plus internes de la media qu'elle va progressivement remplacer. S'agit-il au contraire, d'une limitante bien différenciée et résistante et c'est le cas du tronc artériel brachio-céphalique, la prolifération mésenchymateuse se trouve limitée dans l'espace et reste localisée à l'intima.

Sur le plan qualitatif : l'acide hyaluronique diminue progressivement tandis que le C.S.B. et le sulfate d'héparine, doués de propriétés anti-coagulantes et clarifiantes, subissent une modification inverse. Ces modifications sont liées à la souffrance intimale.

Sur le plan dynamique, les modifications apparaissent fondamentales. Le métabolisme muco-polysaccharidique se trouve grandement sollicité par les perturbations qui affectent

l'intima. Une augmentation de la perméabilité endothéliale, conditionnant un accroissement du flux d'insudation plasmatique, paraît probable du seul fait du traumatisme systolique. Il en résulte une activation importante du métabolisme muco-polysaccharidique, d'autant plus importante qu'un certain nombre de M.P.S.-acides sont neutralisés, au fur et à mesure de leur synthèse, par la formation d'un complexe avec les β -lipo-protéines ou le fibrinogène, ce dont témoigne :

- une augmentation de la métachromasie plus importante que ne le comporte l'augmentation des M.P.S.-acides.
- une incorporation accrue du sulfate radio-actif.
- et une augmentation de l'activité β -glycuronidasique.

Au fur et à mesure du vieillissement artériel, tandis que la fibrose (collagène) s'accroît, la multiplication cellulaire fibroblastique s'amenuise progressivement, le renouvellement de la trame muco-polysaccharidique s'en trouve limité. La métachromasie diminue de même que l'activité β -glycuronidasique et l'incorporation du sulfate radio-actif ce qui traduit une diminution du métabolisme du M.P.S.-acide, un affaiblissement du système qu'ils constituent conditionnant son débordement physiologique, l'apparition de lipides accumulés, pour un temps, dans les cellules xanthomateuses toujours présentes mais en quantité variable suivant les sujets et les segments artériels considérés.

Les modifications qui affectent les M.P.S.-acides au cours du vieillissement artériel apparaissent très importantes et on peut parler, là aussi, d'un véritable vieillissement de la trame muco-polysaccharidique, faisant suite à une activation voire une suractivation en cas de facteurs "nocifs" surajoutés, les lipides avant tout dont la présence conditionne l'apparition de l'athérome et qui apparaissent doublement nocifs pour la paroi artérielle : les β -lipo-protéines en formant un complexe avec les M.P.S.-acides leur font perdre

leurs propriétés indispensables à la trophicité de l'intima. En cas d'apport excessif, ils surchargent la paroi artérielle conditionnant ultérieurement l'apparition de l'athérome.

La dépolymérisation des M.P.S.-acides traduit l'épuisement du système qu'ils constituent. Elle est source de collagénèse réactionnelle. Elle eut être massive, notamment au voisinage des dépôts lipidiques apparus au sein de la substance fondamentale point de départ de l'athérogénèse et des structures élastiques de la limitante interne en voie de désorganisation, à l'origine de la formation de plaques fibreuses qui marquent la transition entre le vieillissement artériel et la plaque athéromateuse. Ailleurs, elle est parcellaire, contribuant ainsi à la sclérose progressive de l'intima artériel avec, çà et là, des cellules xanthomateuses chargées de lipides qui vont pouvoir constituer des lésions limitées d'athérome qui, en confluant, vont constituer de nouvelles plaques athéromateuses contribuant ainsi à étendre le processus athéromateux.

Le vieillissement artériel apparaît donc comme une artériopathie par usure et, le cas échéant, par surcharge (lipidique)

L'étude de l'artériopathie diabétique permet de mieux comprendre encore le rôle du système des M.P.S.-acides. Elle constitue le substratum de l'athérome du diabétique qui s'inscrit parmi les plus graves des complications dégénératives du diabète. Il est en effet particulièrement fréquent et important, d'apparition précoce au cours de tout diabète et notamment du diabète floride du sujet de la cinquantaine, même au cours du diabète le plus discret (état para-diabétique). On admet généralement qu'il survient 10 ans plus tôt chez le diabétique.

Le facteur essentiel de la production de cette artériopathie est l'existence d'une trame muco-polysaccharidique particulièrement fragile, faite de MP.S.-acides peu abondants et insuffisamment polymérisés. Cette anomalie est le fait du déficit énergétique par carence insulinique.

A cet élément, facteur essentiel de "débilité" artérielle s'ajoutent plusieurs facteurs nocifs dont deux méritent une mention particulière : les troubles de la perméabilité endothéliale et les troubles de la circulation intra-murale.

Diffuse à l'ensemble du système capillaire, l'angiographie diabétique (40) donne lieu tout d'abord à des troubles fonctionnels portant sur la perméabilité endothéliale qui est augmentée et la viscosité sanguine qui est accrue. Du fait d'une identité d'origine embryologique, il est probable que ces troubles affectent l'endothélium artériel. Il apparaît ainsi possible d'admettre une augmentation du flux d'insudation plasmatique du fait de la détérioration de la perméabilité endothéliale. La formation de dépôts fibrineux de surface paraît, ^{ici} favorisée par l'augmentation de la viscosité et de l'auto-agrégation des hématies.

Une place importante doit également être faite à l'angipathie des vasa-vasorum qui constitue un obstacle important à l'évacuation des métabolites de la paroi artérielle d'où une stase intimo-médiale.

A ces perturbations s'ajoutent diverses agressions : les perturbations du métabolisme lipidique, hyperlipémie et avant tout hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle qui sont fréquentes.

A une trame muco-polysaccharidique particulièrement déficiente se surajoutent plusieurs facteurs nocifs, augmentation du flux d'insudation plasmatique, stase intimo-médiale, et bien

souvent, hypercholestérolémie et hypertension artérielle qui accélèrent les processus du vieillissement artériel dans ses différentes modalités. Toutes conditions se trouvent réalisées au cours de cette affection pour que se produise rapidement le débordement du système des M.P.S.-acides et son épuisement.

CONCLUSION§

Les muco-polysaccharides acides (M.P.S.-acides) localisés essentiellement dans l'Intima où la coloration métachromatique permet de les mettre en évidence sont synthétisés par les Fibroblastes du mésenchyme intimal. Cette biosynthèse nécessite un apport énergétique qui est assuré par la glycolyse, le rôle de l'Insuline apparaît donc primordial. L'A.C.T.H. et les cortico-stéroïdes ont une action inhibitrice sur cette biosynthèse car ils ralentissent l'activité des fibroblastes. Ils représentent environ 1 % du poids du tissu artériel sec et dégraissé dans une artère normale et sont constitués essentiellement par de l'acide hyaluronique et du chondroïtine-sulfate A (C.S.A.)

Ils constituent un système capable d'adaptation comme en témoignent d'une part les modifications qualitatives constatées au cours de la vie (augmentation progressive du chondroïtine-sulfate B (C.S.B.) et du sulfate d'héparitine, tandis que l'acide hyaluronique est en diminution constante) et d'autre part l'activation de leur métabolisme vis à vis de l'accroissement de certaines substances contenues dans le flux d'insudation plasmatique et notamment le cholestérol (augmentation de leur vitesse de renouvellement avec accroissement de l'incorporation du sulfate radio-actif (S35), augmentation de l'activité β -glycuronidasique et augmentation de la métachromasie beaucoup plus importante que ne le comporte leur augmentation quantitative.)

C'est un système qui a une action régulatrice sur le flux d'insudation plasmatique. Par leurs propriétés clarifiantes, le C.S.B. et le sulfate d'héparitine induisent l'apparition de la lipé-protéinelipase qui hydrolyse les lipides complexes, les molécules élémentaires étant catabolisées au

sein des cellules ou, en cas d'apport excessif, stockées dans les cellules xanthomateuses. L'existence de propriétés anti-coagulantes attachées à ces mêmes substances incite à leur conférer un rôle sur les incorporations endo-pariétales du fibrinogène faute de quoi apparaîtraient des coagulations endo-intimales évoluant vers une athérogénèse locale tout comme l'incorporation progressive au sein de l'intima d'un dépôt fibrineux de surface.

C'est un système vulnérable dont l'intégrité est sous la dépendance directe du degré de polymérisation de ses molécules constitutantes sur lequel certaines substances, les β -lipo-protéines et le fibrinogène ont une action particulièrement nocive, bloquante, parla faculté qu'ils ont de former avec les molécules de M.P.S.-acides des complexes leur faisant perdre leurs propriétés biologiques.

L'épuisement de ce système est caractérisé par la dé-polymérisation de ses molécules constitutantes : c'est la nécrose de la substance fondamentale, la Nécrose fibrinoïde que traduit la positivité de la réaction de Hotchkiss Mac Manus. Elle est à l'origine d'une collagénèse réactionnelle.

Les M.P.S.-acides par le système qu'ils constituent conditionnent pour la plus grande part la trophicité correcte de la paroi artérielle.

BIBLIOGRAPHIE

L'essentiel de notre documentation a été fourni par :

- Les muco-polysaccharides artériels et leurs variations dans l'athéro-sclérose.

J. PICARD, Arch. Mal. Coeur et Vaisseaux., 1962-4-N°4 (sup)A

- Le rôle de la paroi artérielle dans l'athérogénèse.

Juin 1967 - Tomes I et II - B

- La vie des artères

L. ARVY. Biologie médicale. N°4-VII-VIII- C

- Les Biocatalyseurs. Tome I

M.F. JAYLE. D

+

+ +

1 - M. SENDRAIL-PESQUE, M. JULIAN, R. DURROUX. J.L.RUMEAU, H. BOUISSOU. Le vieillissement aortique. - Path. biol. 1969-17-5-6-223-234. et H. BOUISSOU, M. SENDRAIL-PESQUE, M. JULIAN M. Th FABRE., J.L. RUMEAU, R. DURROUX. La structure artérielle chez l'enfant et l'adulte jeune : ses variations topographiques et physiologiques, ses perturbations au cours de quelques états pathologiques. B . Tome I, p. 33.

2 - A. FERRIN et R. LOIRE. Etude histo-chimique de la plaque athéromateuse aux premiers stades de son développement. B . Tome I, p. 143.

3 - D, p. 59 et 4, p. 57

5 et 6 - A

7 - D, p. 57

8 - A et 9, 10, p. 6,11, p.8,12,11,13 et 14, p. 12.

15 - BLEYL - WEGENER - Conceptions actuelles de l'artério-sclérose. Triangle IX. N°3, p.137.

16 - J. LOEPER, J. ROUFFY et Mlle LOEFER.

Les modifications des muco-polysaccharides artériels dans l'athérome expérimental. Leur rôle dans l'athéro-sclérose.
Presse Médicale. 1968 - N°32.

17 - A, p. 19,20.

18 - J. PICARD, M. LACORD-BONNEAU et A. GARDAIS.

Incorporation du radio-sulfate (S35) dans les muco-poly-saccharides acides de l'aorte du rat. B, Tome II, p. 721.

19 - C, p. 332

20 - D, p. 59

21 - F. HARTMANN - INTERNIST (Berl) 1961, 2, 403.

22 - A, p. 15

23 - C, p. 33, 334

24 - A, p. 33 : SELYE H. Circulation Res. 168. 1958

WEXLER B. et Miller B.

- Science, 127, 590, 1958

- Proc. Soc. Exper. - Biol. and med., 100,
573, 1960.

HILZ H. et UTERMANN D., Biochem. Z, 332, 376, 1960

- 25 - A, p. 34, 35.
- 26 - A, p. 34 : HILZ H., UTERMANN D. et GLAUBITT D. Drugs affecting lipid metabolism, 323, Elsevier, ed, 1951.
- 27 - A, p. 34 : EDER H., Symposium on Athérosclérosis (I. page) National Academy of Sciences Washington, 228, 1954.
EDER H., Am. J. Med., 13, 269, 1957.
HILZ H. et UTERMANN D. Biochem. Z, 332, 376, 1960.
- 28 - A, p. 35 et J. PICARD et COLL. Incorporation du radio-sulfate (S35) dans les muco-polysaccharides acides de rat. B, Tome II, p. 727, 729.
- 29 - 30 C, p. 325
- 31 - GERO, BIHARI-VARGA. Investigations on the role of muco-polysaccharides in athéro-sclérosis. B, Tome II, p. 789.
- 32 - R. FROMENT. Précis de clinique cardio-vasculaire, p.577.
- 33 - J. RENAIS, N. GROULT, L. SCEBAT, J. LENEGRÉ. Pouvoir antigénique et pathogène du tissu artériel. B, Tome I, p.323.
- 34 - L. SCEBAT, J. RENAIS, L. IRIS, N. GROULT, J. LENEGRÉ. Lésions artérielles généralisées déclenchées chez le lapin par un traumatisme artériel localisé. B, Tome I, p. 425.
- 35 - L. ROBERT, M. ROBERT, M. MOCZAR et E. MOCZAR. Constituants macro-moléculaires de la paroi artérielle. Antigénicité et rôle dans l'athéro-sclérose. B, tome I, p. 395.

- 36 - MOON et RINEHART. Circulations, 6, 481, 1952.
- 37 - P. GANTER et J. DELARUE. Tissu élastique artériel et lésions précoces de l'athérome humain. B, Tome I, p. 159.
- 38 - A. BATZENSCHLAGER et M. FIEVEZ. L'athérogénèse des artères pulmonaires. Données morphologiques en pathologie. B, Tome II, p. 639.
- 39 - Th. GILLMAN. Possible significance of artériel hyperplasia or growth followed by involution in the genesis of arterial degenerative diseases. B, Tome I, p. 287.
- 40 - J.G. BERNARD, J. J. MIGNE, P. PICARD et J. SIAU. Le capillaire et sa pathologie. p. 144, ed R. Lépine.

Vu et permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie
de PARIS.

